

• 实验研究 Experiment research •

急性血栓性大脑中动脉栓塞脑缺血模型的建立

李永东, 赵俊功, 李明华, 尤小芳, 程英升

【摘要】 目的 评价急性血栓性大鼠大脑中动脉栓塞(MCAO)脑缺血造模的可行性,旨在提高模型的可重复性和可控制性。**方法** 健康雄性成年SD大鼠60只,体重300~450 g,随机分为3组:大栓子组(栓子长1.2~1.5 mm,15只)、中等栓子组(0.8~1.0 mm,30只)和小栓子组(0.5~0.6 mm,15只)。取同系大鼠的股动脉血0.6 ml与0.15 ml凝血酶溶液混匀后,注入微导管内制备成线样血栓。将切好的栓子经大鼠左侧颈内动脉注入,建立MCAO模型。使用GE Signa 1.5T超导成像仪,3英寸环形表面线圈行大鼠脑MRI检查,并将检查结果与病理结果对照。**结果** 小栓子组15只,9只发现脑梗死灶(60%),中等栓子组和大栓子组所有大鼠均出现脑梗死灶,小栓子组与另2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。中等栓子组脑梗死灶均位于同侧大脑半球,局限于左侧顶叶皮质、皮层下及基底节的占93.3%(28/30)。小栓子组9只,在24 h或死亡时的平均脑梗死体积占同侧大脑半球的 $(14.41 \pm 8.72)\%$,中等栓子组30只占 $(48.29 \pm 18.57)\%$,大栓子组15只占 $(73.68 \pm 18.29)\%$ 。3组之间脑梗死体积比较差异有统计学意义($F = 33.171$, $P < 0.01$)。小栓子组9只,平均生存时间 (301.1 ± 23.02) h;中等栓子组30只,平均生存时间 (277.43 ± 20.27) h;大栓子组15只,平均生存时间 (59.93 ± 25.03) h。大栓子组与另2组之间生存时间比较差异有统计学意义($F = 24.676$, $P < 0.01$),而中等栓子组的生存时间与小栓子组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。中等栓子组脑梗死区相对脑血容量(rCBV)在3~18 h内比较差异无统计学意义($F = 1.578$, $P > 0.05$)。**结论** 经过改良后,中等栓子建立的大鼠MCAO模型脑梗死体积适中、存活率高、脑梗死部位恒定而rCBV持续降低,具有良好的可重复性和可控性。

【关键词】 脑缺血;大脑中动脉栓塞;磁共振;大鼠

中图分类号:R743.33 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2008)-02-0122-07

Establishment of an acute focal cerebral ischemic model of middle cerebral artery occlusion with thrombus LI Yong-dong, ZHAO Jun-gong, LI Ming-hua, YOU Xiao-fang, CHENG Ying-sheng. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, The Sixth Affiliated People's Hospital, Shanghai Jiao-tong University, Shanghai 200233, China

【Abstract】 Objective To evaluate the feasibility of establishing an acute focal ischemia model of clot embolism in order to improve the repeatability and controllability. **Methods** An evaluation of a new thromboembolic stroke model was performed on male SD rats ($n = 60$) and then randomly assigned into three groups before surgery: small-size (length 0.5 ~ 0.6 mm, $n = 15$), medium-size (length 0.8 ~ 1.0 mm, $n = 30$) and big-size (length 1.2 ~ 1.5 mm, $n = 15$) embolic groups. After preparation of the carotid artery, a catheter was introduced into the external carotid artery with injection of autologous and fibrin-rich emboli were introduced into the internal carotid artery with the common carotid artery, temporarily occluded. Relative cerebral blood volume (rCBV) and lesion volume were determined through MRI. The comparison between MRI findings and pathologic change was analyzed. **Results** Cerebral infarct lesion was found in all of the rats in medium-size and big-size embolic groups, while only nine of fifteen rats (60%) exhibited cerebral ischemia in small-size embolic group, and the occurrence of cerebral ischemia in medium-size and big-size embolic groups was higher than that in the small-size group ($P = 0.000$). The sites of the cerebral infarction in medium-size group were all in the ipsilateral hemisphere, and the lesions situated in the left cortex, subcortex and basal

基金项目:国家自然科学基金资助(编号:30470506)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院介入影像科

通讯作者:赵俊功

nucleus accounted for 93.33%(28/30). The mean infarction volume at 24 h or death in small-sized, medium-size and big-size group were $(14.41 \pm 8.72)\%$, $(48.29 \pm 18.57)\%$ and $(73.68 \pm 18.29)\%$ respectively. There were significant differences in infarct volume among the three groups ($F = 33.171$, $P = 0.000$). The mean survival time in small-sized, medium-size and big-size groups were (301.1 ± 23.02) h, (277.43 ± 20.27) h and (59.93 ± 25.03) h respectively with significant differences ($F = 24.676$, $P = 0.000$), while no significant difference was confirmed in the mean survivals between the small-sized and the medium-size groups ($P = 0.384$). rCBV of infarct lesion in medium-sized group demonstrated no significant difference at 3 h to 18 h after MCAO, suggested that no spontaneous recanalization was confirmed in the medium-size group. **Conclusion** The MCAO model established with the use of medium-sized clots was proven to have an appropriate infarct size higher survival, constant infarct position and persisted low rCBV within 18 hours, confirming to be a good repeatability and controllability. (J Intervent Radiol, 2008, 17: 122-128)

【Key words】 Acute cerebral ischemia; Middle cerebral artery occlusion; Magnetic resonance imaging;

Rat

急性局灶性脑缺血模型的正确选用和成功建立是本课题顺利进行的前提,而动物模型的可重复性和可控性对研究缺血性脑卒中至关重要。由于人类 80% 以上脑卒中是由血栓栓塞所致^[1,2],而且多数导致大脑中动脉栓塞^[3]。用血栓法建立的急性大脑中动脉脑缺血动物模型更类似人类缺血性脑卒中,将不仅有助于观察缺血性脑卒中病理生理学变化,更有助于研究溶栓药物治疗。目前研究急性血栓性脑缺血模型较多,但模型的可重复性和可控性存在较大差异。结合国内实际,并对文献中急性局灶性血栓性大脑中动脉脑缺血(MCAO)模型的建立方法和 MRI 成像参数进行改良,目的在于提高模型的可重复性和可控性,为溶栓药物的治疗研究奠定坚实基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

本实验严格按照中华人民共和国动物保护条例并得到我院实验动物伦理委员会的批准(许可证号:SYXK(沪)2006-0010)。健康成年雄性 Sprague-Dawley (SD) 大白鼠(复旦大学医学院动物实验部或中国科学院上海分院动物实验部提供)60 只,体重 300 ~ 450 g,鼠龄 4 ~ 5 个月。大鼠随机分为 3 组:大栓子组(栓子长 1.2 ~ 1.5 mm, 15 只)、中等栓子组(栓子长 0.8 ~ 1.0 mm, 30 只)和小栓子组(栓子长 0.5 ~ 0.6 mm, 15 只)。

1.2 建立急性血栓性 MCAO 模型

急性血栓性 MCAO 模型的建立参照文献并略修改^[4]。术前禁食,自由饮水。用 10% 氯胺酮(1 ml/100 g 体重)腹腔麻醉后,将大鼠仰卧固定于手术台上,常规颈部消毒备皮后,沿颈前部正中切口逐层

分离组织,用自制小拉钩牵开二腹肌、胸锁乳突肌,钝性分离并暴露左侧颈总动脉、颈内动脉及其颅外分支(翼腭动脉)、颈外动脉及其分支(枕动脉及甲状腺上动脉)。用电凝器分别夹闭枕动脉、甲状腺上动脉及翼腭动脉,并将枕动脉和甲状腺上动脉离断。用 5.0 手术缝线结扎颈外动脉的远侧段,并在其近侧设置活结。此时在手术显微镜下(10 倍),用显微剪将富含凝血酶的血栓(白色部分)按分组要求剪成长 1.2 ~ 1.5 mm、0.8 ~ 1.0 mm 和 0.5 ~ 0.6 mm 的栓子备用。将栓子逐条抽入盛有 PBS 溶液的 1 ml 注射器中,并让栓子略微分散。接着用小止血夹分别夹闭颈总动脉和颈内动脉后,用显微剪刀将颈外动脉远侧端(结扎处近端)剪开一小口,沿此小口插入事先用肝素封管的 24 G 单头静脉留置针至颈总动脉分叉部,拔出针芯并去除颈内动脉的小止血夹,待回血并充分排气后,将制备好的栓子缓慢注入颈内动脉,待栓子全部注入完毕后,去除颈外动脉的小止血夹并恢复血流达 1 min 以上,拔出静脉留置针,结扎颈外动脉并缝合颈部皮肤(图 1)。

1.3 MRI 检查及 MRI 图像的半定量分析

每只大鼠在大脑中动脉栓塞后的 3、6、9 h 和 1、7、14 d 进行 MRI 扫描。MRI 检查及 MRI 图像的半定量分析参见文献^[5,6]。

1.3.1 MRI 上脑血流容积 (CBV) 测量方法 在 T2WI 上脑缺血半球区设定以下 4 个区域:梗死中心区(1 个),位于 T2WI 上高信号中心,梗死边缘区(3 个),位于 T2WI 上高信号边缘区;然后在对侧半球的正常区域也设定 4 个区域与上述 4 个区域相对应。再将 T2WI 上设定的区域拟合于 PWI 上,分别测量患侧 CBV 与正常侧的百分比值。在上述 4 个区域及对侧镜像区域设定感兴趣区(ROI)(面积 1 ~

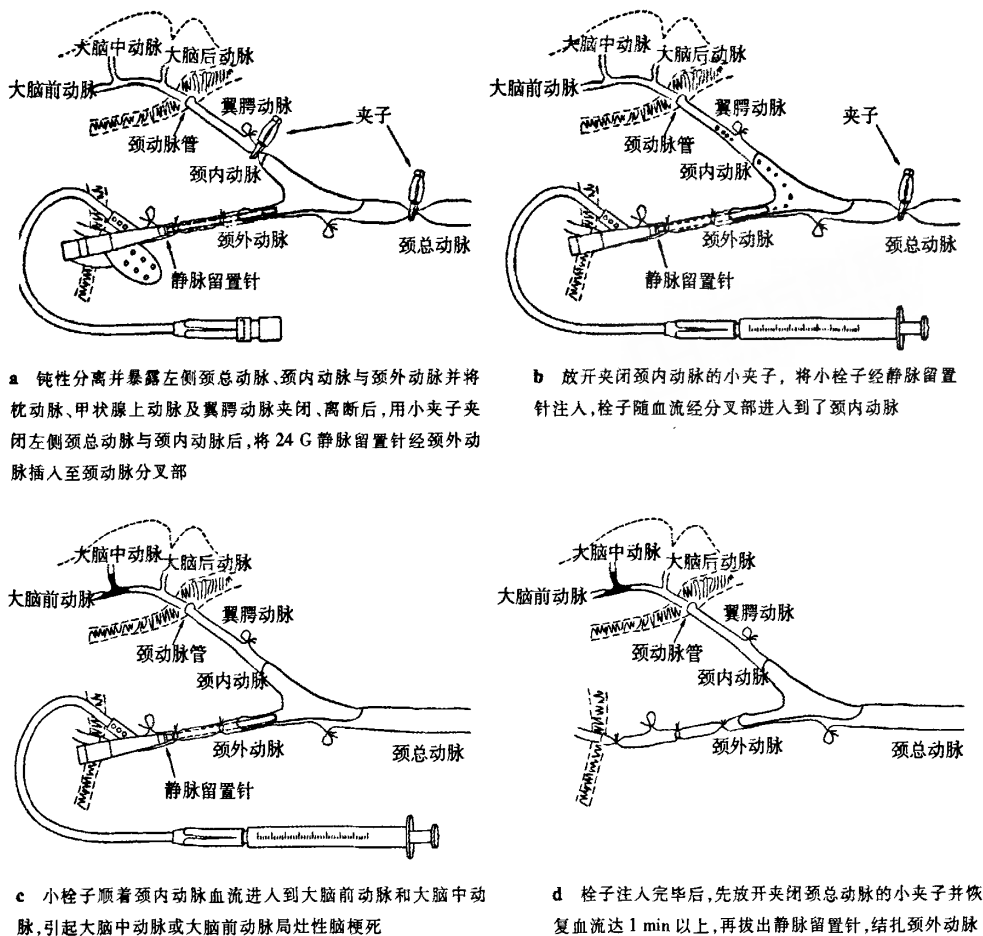


图 1 插入静脉留置针和注入栓子过程示意图

2 mm²),随访复查时,与第 1 次测定的区域相吻合。
1.3.2 MRI 上脑梗死部位判定及脑梗死体积测量 MRI 上脑梗死部位判定根据血栓注入后 24 h T2WI 上的高信号区域来确定梗死的部位。

MRI 上脑梗死体积测量参照文献^[7,9]。简述如下:利用工作站上自带的软件,根据 T2WI 图像分析和判断病灶体积和双侧大脑半球体积。将 T2WI 图像放大并调整到最佳的对比度和亮度,手工绘制每一层面上双侧大脑半球的轮廓。用以下神经解剖学标志来确定中线的位置:大脑镰,松果体,纵裂,漏斗,中脑水管和第三脑室。在计算机辅助下,手工绘制 T2WI 图像每一层面上的高信号区代表病灶面积。将每一层面上病灶面积、对侧和同侧大脑半球的面积相加起来再乘以层厚就得到每只大鼠的病灶总体积 (lesion volumes, LV)、对侧大脑半球总体积 (volumes of the ipsilateral hemispheres, HVc) 和同侧大脑半球的总体积 (volumes of the contra-

lateral hemispheres, HVi) (图 2)。

缺血区大脑半球病灶体积百分比用以下公式

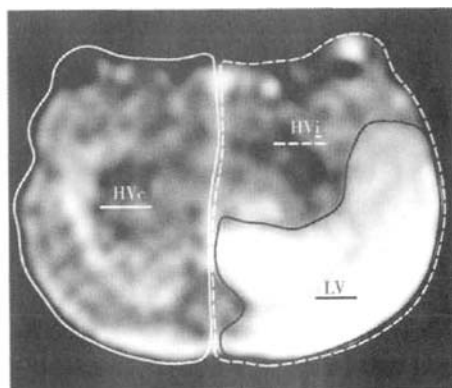


图 2 MRI 上脑梗死体积测量方法

计算 (未纠正脑水肿引起的占位效应, %HLV^a):

$$\text{HLV}^a = (2 \times \text{LV} / (\text{HVc} + \text{HVi})) \times 100$$

1.4 病理学检查

将大鼠断头取脑,切成 2 mm 薄片。先于缺血区或坏死区边缘取一小块脑组织置于 3%戊二醛固定,逐级脱水、包埋、切片,铅铀染色后行透射电镜观察(结果待发表);将剩余脑组织置于 4%甲醛固定,最后作免疫组化检查及 HE 染色行病理学观察。

1.5 统计学处理

各组实验值符合正态分布且方差齐同者以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(one-way analysis of variance, one-way ANOVA),多个样本均数间两两均数比较用 t 检验,比较多组间脑梗死灶的出现率用非参数检验。所有数据使用采用 SPSS 10.0 for Windows 统计软件包(SPSS, version 10.0; SPSS, Chicago I)进行处理。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 3 组间脑梗死灶的分布

小栓子组 15 只大鼠中 9 只(60%)在栓子注入后出现了明显的梗死灶,6 只未见梗死灶。3 只脑梗死灶位于左侧顶叶皮质,3 只位于左侧顶叶皮质和左侧基底节,1 只位于左侧基底节,1 只位于左侧顶叶皮层和左侧脑干,1 只位于左侧脑干。

大栓子组 15 只大鼠,均出现了明显的梗死灶(100%)。1 只脑梗死灶位于左侧顶叶皮质,5 只位于左侧顶叶皮质和左侧基底节,4 只位于左侧顶叶皮质、左侧基底节及左侧下丘脑,3 只位于双侧顶叶皮质和左侧基底节,1 只位于左侧顶叶皮质和左侧皮层下,1 只位于左侧额叶皮质和左侧下丘脑。

中等栓子组 30 只均出现了明显的梗死灶(100%)。13 只脑梗死灶位于左侧顶叶皮质,12 只位于左侧顶叶皮质和左侧基底节,2 只位于左侧顶叶皮质、左侧皮层下及基底节,1 只位于左侧顶叶皮质、左侧基底节及左侧下丘脑,1 只位于左侧顶叶皮质和左侧皮层下,1 只位于左侧下丘脑。脑梗死仅位于同侧大脑半球的占 100%,局限于左侧顶叶皮质、皮层下及基底节的占 93.33%(28/30)。

3 组共有 54 只大鼠(90%)在血栓注入后在脑内发现明确的梗死灶,对侧大脑半球出现梗死灶的占 5.6%(3/54)。6 只阴性者均发生于小栓子组。脑梗死仅位于同侧大脑半球的占 94.4% (51/54),局限于左侧顶叶皮质、皮层下及基底节的占 77.8% (42/54)。本组中 2 只鼠左侧脑干出现子梗死灶,均发生于小栓子组,占 3.7%,而 7 只梗死灶出现在左侧下丘脑,2 只发生于中等栓子组,5 只发生于大栓

子组,占 13.0%。小栓子组与另 2 组之间梗死灶出现率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 19.667, P < 0.01$)。

2.2 3 组间梗死灶体积比较

小栓子组 15 只,除 6 只阴性外,9 只大鼠在 24 h 时的平均脑梗死体积占同侧大脑半球的 $(14.41 \pm 8.72)\%$ (3.20% ~ 32.57%);中等栓子组在 24 h 或死亡时的平均脑梗死体积占同侧大脑半球的 $(48.29 \pm 18.57)\%$ (4.12% ~ 81.47%);大栓子组在 24 h 或死亡时的平均脑梗死体积占同侧大脑半球的 $(73.68 \pm 18.29)\%$ (40.53% ~ 96.75%)。3 组之间在 24 h 或死亡时的平均脑梗死体积比较差异有统计学意义($F = 33.171, P < 0.01$)。3 组间平均脑梗死体积两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 中等栓子组脑梗死灶 rCBV 的变化

在血栓注入后 3、6、9、12、18 和 24 h 测得 rCBV 值分别为 $(32.40 \pm 20.67)\%$ 、 $(39.43 \pm 33.50)\%$ 、 $(51.60 \pm 29.10)\%$ 、 $(63.20 \pm 32.20)\%$ (65.67 ± 27.12)%和 $(68.36 \pm 32.92)\%$,6 个时间段脑梗死中心区 rCBV 比较差异无统计学意义($F = 1.578, P = 0.194$),但当各时间段两两比较时,3 h 与 24 h 比较差异有统计学意义($P = 0.035$),其余各时间段之间两两比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 大鼠存活情况

小栓子组 2 只梗死灶位于脑干的大鼠分别在栓子注入后第 7 天和第 8 天死亡,其余 7 只均成活 14 d,平均生存时间 (301.1 ± 23.02) h (168 ~ 336 h)。中等栓子组 21 只大鼠成活 14 d,1 只成活 9 d,1 只成活 7 d,5 只成活 5 d,2 只大鼠在 12 ~ 16 h 内死亡,平均生存时间 (277.43 ± 20.27) h (15 ~ 336 h)。大栓子组 15 只,无大鼠活 14 d,最长 1 只大鼠存活 13 d,1 只成活 9 d,1 只成活 8 d,1 只成活 2 d,其余均在 5 ~ 34 个 h 内死亡,平均生存时间 (59.93 ± 25.03) h (5 ~ 312 h)。三组之间生存率比较差异有统计学意义($F = 24.676, P < 0.01$),以小栓子组存活时间最长,而大栓子组存活时间最短。3 组生存率两两比较,中等栓子组的生存时间与小栓子组的生存时间比较差异无统计学意义($P \geq 0.05$),而大栓子组的生存时间则明显短于中等栓子组与小栓子组($P < 0.01$)。

3 讨论

3.1 MCAO 模型的制作及评判标准

急性血栓法 MCAO 脑缺血模型是由 Benes 等^[9]在 1990 年首先报道的。由于血栓模型的不同,不同

模型之间相对脑血流(rCBF)降低的程度、脑缺血病灶体积的大小、自发性再灌注的程度以及出血的比率互不相同,因此难以评说哪种模型更适合溶栓治疗的研究。

Zhang 等^[10]1997 年提出了一种局灶性血栓法脑缺血模型,血栓栓子是由 10 μ l 动脉血和牛凝血酶组成。实验方法是先把双侧的颈总动脉结扎,再将 PE-50 导管头端放置到大脑中动脉的起始部,然后将含有 30 或 80 u 凝血酶的血栓栓子从导管内注入。这种方法建立的 MACO 模型其梗死体积占同侧大脑半球体积的 29.7% ~ 34.7%。在栓子注入 1 h 后,局部脑血流量降低到基准的 58%,1.5 h 自然恢复到 54%,而栓塞后 2 h 恢复到了 66%。栓塞后 2 h 时,所有大鼠的大脑中动脉均可以发现血栓栓子成分,栓塞后 4 h 时为 83%,24 h 时为 67%,而 7 d 后所有大鼠大脑中动脉均未发现血栓成分。因此,可以说这种脑缺血模型有自发再通的可能。另外这种模型是将导管先放到大脑中动脉起始部后再注入血栓,因此同侧脑内出血率相对较高,最高可达 41%,这主要是由于插管时损伤了颈内动脉内膜而造成的。

Zhang 等^[11]又将单个长 25 mm 的栓子注入时,大脑中动脉被栓塞的概率高达 95%,短一点的栓子为 25%,而用长度在 30 mm 以上的栓子则无一例外地将大脑中动脉、前动脉及大脑后动脉同时栓塞。另外,用单个长 25 mm 的栓子时,栓塞后 24 h 脑梗死体积占同侧大脑半球的 32.5%,而 7 d 后为 34.5%。CBF 降低到基准的 43%且能持续 2 h。栓塞后 24 h,所有大鼠在大脑中动脉均发现血栓栓子,48 h 时为 62%,而 7 d 后为 25%。由于在 PWI 上,CBF 在脑缺血后 48 h 恢复到了栓塞前的水平,因此,可以说这种栓子发生了晚期自溶。

Jiang 等^[12]在 1998 年也建立同样的大鼠模型。用单个长 25 mm 的栓子注入大脑中动脉时导致 CBF 下降到基准的 40%。栓塞后 5 h,在 PWI 上未发生自发性再灌注。然而 48 h 后,由于 rCBF 恢复到栓塞前水平,说明这种模型也同样发生了晚期再灌注。在栓塞后 168 h,HE 上梗死体积占同侧大脑半球的 $(43 \pm 14)\%$ 。

Kilic 等^[13]在 1998 年制作了另一种血栓性大鼠脑缺血模型。这种方法是 2 种长度(1.5 mm 和 4 mm)且富含纤维素的栓子注入到颈内动脉。注入 6 ~ 8 个 1.5 mm 长的栓子时,CBF 下降程度不一,且大脑中动脉模型重复性不好。而注入 10 个 1.5 mm

或 4 个 4 mm 长的栓子后,rCBF 可持续降低到基准值的 20% ~ 30%。栓塞后 2 h,rCBF 稳定降低,未发生自发性再通现象。梗死病灶重复性好且覆盖了整个大脑中动脉区域,也未见颅内出血现象。因此,这种大鼠模型适合于研究不同药物干预后的治疗效果^[14]。Takano 等^[15]用单个长 6 mm 富含凝血酶的自体血栓来栓塞大鼠大脑中动脉的起始部。在缺血后 20 min 时,MRI 上测量脑缺血区病灶的平均体积为 10.4%,60 min 时为 13.1%,150 min 时为 16.1%。与对侧大脑半球同一区域相比较,缺血后 20 min 时,rCBF 平均降幅为 20.2%,145 min 时为 27.2%。由于脑梗死区低灌注的范围较小,因此可以认为这种实验用栓子并不能达到完全阻塞大脑中动脉起始部的目的。

本组实验模型是参照 Krueger 等^[4]在 2002 年做的急性血栓性大鼠 MCAO 模型。其实验方法是先将 PE-50 导管插至颈总动脉分叉部,然后选用 12 个长约 1.5 mm 的富含纤维素的栓子栓塞大脑中动脉起始部,并且直视下观察 Willis 环,看血栓是否阻塞了大脑中动脉的起始部。实验结果显示除 1 只鼠外,其余栓子均位于大脑中动脉的起始部,而且 MRI 表现与 TTC 染色后的病理组织切片相符合。由于在栓塞后 3 h 内,rCBF 平均降幅达到了 $(54 \pm 14)\%$,缺血区脑梗死体积占同侧大脑半球的 $(42 \pm 19)\%$,而且梗死范围和局部低灌注区均位于同侧大脑中动脉区域,未观察到自发性再灌注现象,也未发生蛛网膜下腔和脑实质内出血现象,因此可以认为这种模型足以满足缺血性脑中风的要求。

由于急性血栓法 MACO 模型的建立是在非直视下进行,受血栓栓子的大小、数量、大鼠的体重及操作者的熟练程度等因素的影响,血流阻断部位与否无直接法判断。由于目前在国内尚无法找到类似 PE-50 导管来用制备血栓和插管,所以就需要我们通过实验找到了一种具有操作简单、方便快捷的适合于国内大鼠 MCAO 模型的制作方法。因此我们对文献中血栓的制备、插管技术等方面进行了改良^[4],从脑缺血后神经功能损害出现的时间及程度,MRI 检查结果及与病理结果对照来看,改良后的模型制作稳定、可靠,重复性好。

3.2 急性血栓法 MCAO 模型制作方法的改进

PE-50 内径 0.3 mm,具有长度不等的多种规格,国外文献上用其作为制作线样血栓、插管和注射栓子的媒介工具。由于国内尚无法找到这种导管,所以我们尝试着选用神经微导管和 24 G 单

头静脉留置针来作为制备线样血栓和插管的工具。

ExcelsiorTM SL10 神经介入用微导管 (Boston Scien-tific/Target) 长 110 cm, 通过 0.014 英寸的导丝, 其内径大约 0.36 mm, 较 PE-50 略粗。因此, 实验中我们选用了体重较重的大鼠 (300 ~ 450 g), 发现用这种微导管制成的线样血栓, 能完全满足实验要求, 与文献中描述的线样血栓基本一致^[4]。另外, 实验中我们体会到用 PE-50 或神经介入微导管作为插管工具, 操作过程较为复杂, 插管难度较大, 而且需 2 名实验人员密切配合, 而改用 24 G 单头静脉留置针后, 插管简单易行, 成功率高, 甚至可以由单人独自完成。

一次性 24 G 单头静脉留置针, 其外径 1 mm, 长约 5 cm。插管时, 先将静脉留置针针头的尖端剪去, 以防止在插管的过程中损伤或刺破颈外动脉壁。接着把针芯退回至塑料外套管内, 再将静脉留置针的头端弯成约呈 150° 角度。这样, 沿着颈外动脉切开的小口就很容易顺利地将静脉留置针插至颈总动脉的分叉部。在插管的过程中, 我们并没有按照文献上所说的将颈外动脉的远侧端的根部离断^[4], 然后逆时针旋转颈外动脉, 使之几乎与颈内动脉成一条直线, 接着插管至颈总动脉分叉部再注入栓子。我们未离断颈外动脉, 实验结果显示即使不旋转颈外动脉, 栓子也同样被成功地注入到了颈内动脉, 而且减少了对颈内动脉的损伤。另外, 注入栓子时尽可能地匀速而不要用力, 这样最大可能地使栓子停留在手术操作一侧, 而不易通过侧支循环而到对侧, 造成对侧大脑半球的栓塞。

3.3 提高模型重复性的关键因素

3.3.1 结扎翼腭动脉 MCAO 制作中有必要结扎翼腭动脉, 这样可以大大提高模型的成功率。由于大鼠的翼腭动脉是颈内动脉颅外段的延续, 且与颈内动脉近乎成一条直线, 其直径与颈内动脉的颅内分支的直径几乎一样, 甚至还略粗, 所以栓子很自然地就顺着颈内动脉进入到翼腭动脉。这种情况在预实验时得到证实。预实验时由于未结扎翼腭动脉, 用大小不同的栓子 (0.6 ~ 1.5 mm) 共做了 35 只大鼠 MCAO 模型, 除 1 只在制作过程中死亡外, 仅有 16 只大鼠在 MRI 上出现了梗死灶, 但脑梗死的病灶一般都不大, 模型的成功率只有 47% (16/34)。因此结扎翼腭动脉是本实验模型成功与否的一个至关重要的因素, 决定着后续研究。

3.3.2 血栓栓子的制备 新配制的凝血酶应先在 4℃ 冰箱中保存 24 h, 而且制成的线样血栓最好在

PBS 缓冲液中保留 2 ~ 4 h 以上, 这样制成的血栓弹性好且直径适中 (0.3 mm 左右), 又可以保证将血栓表面的红细胞洗脱下来。另外在切线样血栓之前应在盛有 PBS 的培养皿中加入 2 ml 白蛋白, 以中和血栓上的负性电荷, 防止栓子贴壁, 否则切好的小栓子很容易贴附在注射器和静脉营养针的管壁上, 而不易被打出, 影响了模型制作的顺利进行。

3.3.3 栓子的大小及数量 栓子的大小, 主要是栓子的长度, 决定了栓子栓塞的部位, 而栓子的数量影响着模型的可重复性。Zhang 等^[11]的实验结果显示: 当栓子长度为 25 mm 时, 栓塞 MCA 起始部的概率高达 95%, 而较小的栓子仅为 25%。Kilic 等^[12]将 6 ~ 8 个 1.5 mm 长的栓子注入颈内动脉时, CBF 下降程度不一且大脑中动脉模型重复性不好。而将 10 个 1.5 mm 长的栓子注入后, 不仅 rCBF 可持续降低到基线的 20% ~ 30%, 而且梗死病灶重复性好且覆盖了整个大脑中动脉区域。实验开始时, 我们参照 Krueger 等^[4]的方法将 10 ~ 12 条长 1.5 mm 的栓子注入时, MRI 上显示脑梗死灶几乎占据了整个同侧大脑半球, 说明栓子栓塞了 MCA 的起始部。将 10 ~ 12 条长 1.2 ~ 1.5 mm 栓子注入时, MRI 上显示脑梗死体积较 1.5 mm 栓子有缩小, 但大鼠存活时间不长, 多数 24 h 内死亡; 将 10 ~ 12 条长 0.5 ~ 0.6 mm 的小栓子注入时, 多数大鼠颅内出现脑梗死灶, 但脑梗死灶体积小且散在分布, 既影响数据测量的准确性, 又不利于观察溶栓药物的治疗效果。少数大鼠 MRI 上未出现脑梗死灶, 可能是由于小栓子栓塞了颅内血管的某一个细小分支而侧支循环迅速建立的缘故。将 10 ~ 12 条长 0.8 ~ 1.0 mm 的栓子注入时, rCBF 可持续降低到基线的 30% ~ 40% 以下, 梗死病灶重复性好, 但仍有少数大鼠在对侧大脑半球出现了梗死灶, 可能是由于栓子进入 MCA 后引起血流阻断, 后来的多余的栓子则随着血流的冲击经侧支循环进入了对侧的血管, 在对侧大脑半环引起梗死灶。因此将栓子的数量减少到 8 ~ 10 个, 发现这样建立的 MACO 模型不仅重复性好, 脑栓塞部位基本位于大脑中动脉区域, rCBF 能持续降低, 而且大鼠的存活率较高, 满足了实验对动物模型的要求。

总之, 经过改良后, 中等栓子建立的大鼠 MCAO 模型脑梗死体积适中、存活率高、脑梗死部相对位恒定而 rCBV 持续降低, 具有良好的可重复性和可控性。本实验用急性血栓性大鼠大脑中动脉栓塞模型非常类似人类的缺血性脑中风, 适合于血

栓栓塞性脑中风的病理生理机制的研究和溶栓治疗的研究。

[参考文献]

- [1] Ginsberg MD, Busto R. Rodent models of cerebral ischemia[J]. Stroke, 1989, 20: 1627 - 1642.
- [2] Molinari CF. Why model strokes[J]. Stroke, 1988, 19: 1195 - 1197.
- [3] Sloan MA. Thrombolysis and stroke. Past and future[J]. Arch Neurol, 1987, 44: 748 - 768.
- [4] Krueger K, Busch E. Protocol of a thromboembolic stroke model in the rat: review of the experimental procedure and comparison of models[J]. Invest Radiol, 2002, 37: 600 - 608.
- [5] 李明华, 赵俊功, 程英升, 等. 延长急性脑缺血溶栓时间窗的实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 510 - 515.
- [6] 赵俊功, 李明华, 程英升, 等. 大鼠急性脑梗死后不同区域扩散和灌注成像的变化特点[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 516 - 522.
- [7] Walberer M, Stolz E, Muller C, et al. Experimental stroke: ischaemic lesion volume and oedema formation differ among rat strains (a comparison between Wistar and Sprague-Dawley rats using MRI)[J]. Lab Anim, 2006, 40: 1 - 8.
- [8] Gerriets T, Stolz E, Walberer M, et al. Noninvasive quantification of brain edema and the space-occupying effect in rat stroke models using magnetic resonance imaging[J]. Stroke, 2004, 35: 566 - 571.
- [9] Benes V, Zabramski JM, Boston M, et al. Effect of intra-arterial tissue plasminogen activator and urokinase on autologous arterial emboli in the cerebral circulation of rabbits[J]. Stroke, 1990, 21: 1594 - 1599.
- [10] Zhang Z, Zhang RL, Jiang Q, et al. A new rat model of thrombotic focal cerebral ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1997, 17: 123 - 135.
- [11] Zhang RL, Chopp M, Zhang ZG, et al. A rat model of focal embolic cerebral ischemia[J]. Brain Res, 1997, 766: 83 - 92.
- [12] Jiang Q, Zhang RL, Zhang ZG, et al. Diffusion-, T2-, and perfusion-weighted nuclear magnetic resonance imaging of middle cerebral artery embolic stroke and recombinant tissue plasminogen activator intervention in the rat [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18: 758 - 767.
- [13] Kilic E, Hermann DM, Hossmann KA. A reproducible model of thromboembolic stroke in mice[J]. Neuroreport, 1998, 9: 2967 - 2970.
- [14] Kilic E, Hermann DM, Hossmann KA. Recombinant tissue-plasminogen activator-induced thrombolysis after cerebral thromboembolism in mice[J]. Acta Neuropathol (Berl), 2000, 99: 219 - 222.
- [15] Takano K, Carano RA, Tatlisumak T, et al. Efficacy of intra-arterial and intravenous prourokinase in an embolic stroke model evaluated by diffusion-perfusion magnetic resonance imaging[J]. Neurology, 1998, 50: 870 - 875.

(收稿日期:2007-05-31)

·消息·

《肝脏疾病 CT 与 MRI 诊断》出版

由北京大学深圳医院医学影像中心王成林教授和上海复旦大学附属中山医院医学影像科周康荣教授等主编的《肝脏疾病 CT 与 MRI 诊断》一书已经人民卫生出版社公开出版发行。

本书共分十章,内蕴着三大特色:(1)贴切临床,病种齐全,几乎囊括了肝脏所有的常见病多发病和罕见病少见病;(2)资料完整,注重诊断的客观依据,尤其是病理和影像学图片的完整性、代表性、连续性和真实性,突出显示病变的效果;(3)内容新颖,全部资料均来源于作者们的经验和积累,采用统一的撰稿风格,吸收和引用了国内外的最新研究成果。全书 70 多万字,386 幅图片,每本定价 108 元,内容实用,可供医学生、相关的临床和医学影像科医师参考,全国各大书店均有出售。

(方玲黄嵘)

作者: 李永东, 赵俊功, 李明华, 尤小芳, 程英升, [LI Yong-dong](#), [ZHAO Jun-gong](#), [LI Ming-hua](#), [YOU Xiao-fang](#), [CHENG Ying-sheng](#)
作者单位: [上海交通大学附属第六人民医院介入影像科, 200233](#)
刊名: [介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**
英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): 2008, 17(2)
被引用次数: 1次

参考文献(15条)

1. [Ginsberg MD, Busto R](#) [Rodent models of cerebral ischemia](#) 1989
2. [Molinari GF](#) [Why model strokes](#) 1988
3. [Sloan MA](#) [Thrombolysis and stroke. Past and future](#) 1987
4. [Krueger K, Busch E](#) [Protocol of a thromboembolic stroke model in the rat: review of the experimental procedure and comparison of models](#) 2002
5. 李明华, 赵俊功, 程英升 延长急性脑缺血溶栓时间窗的实验研究[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2005
6. 赵俊功, 李明华, 程英升 大鼠急性脑梗死后不同区域扩散和灌注成像的变化特点[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2005
7. [Walberer M, Stolz E, Muller C](#) [Experimental stroke: ischaemic lesion volume and oedema formation differ among rat strains \(a comparison between Wistar and Sprague-Dawley rats using MRI\)](#) 2006
8. [Gerriets T, Stolz E, Walberer M](#) [Noninvasive quantification of brain edema and the space-occupying effect in rat stroke models using magnetic resonance imaging](#) 2004
9. [Benes V, Zabramski JM, Boston M](#) [Effect of intra-arterial tissue plasminogen activator and urokinase on autologous arterial emboli in the cerebral circulation of rabbits](#) 1990
10. [Zhang Z, Zhang RL, Jiang Q](#) [A new rat model of thrombotic focal cerebral ischemia](#) 1997
11. [Zhang RL, Chopp M, Zhang ZG](#) [A rat model of focal embolic cerebral ischemia](#) 1997
12. [Jiang Q, Zhang RL, Zhang ZG](#) [Diffusion-, T2-, and perfusion-weighted nuclear magnetic resonance imaging of middle cerebral artery embolic stroke and recombinant tissue plasminogen activator intervention in the rat](#) 1998
13. [Kilic E, Hermann DM, Hossmann KA](#) [A reproducible model of thromboembolic stroke in mice](#) 1998
14. [Kilic E, Hermann DM, Hossmann KA](#) [Recombinant tissue-plasminogen activator-induced thrombolysis after cerebral thromboembolism in mice](#) 2000
15. [Takano K, Carano RA, Tafelsumak T](#) [Efficacy of intraarterial and intravenous pro-urokinase in an embolic stroke model evaluated by diffusion-perfusion magnetic resonance imaging](#) 1998

相似文献(10条)

1. 学位论文 王晓峰 大豆异黄酮对脑缺血大鼠保护作用的研究 2006

目的 本研究采用线栓法建立大鼠大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型, 观察大豆异黄酮(Soybean isoflavone, ISO)对脑缺血大鼠的保护作用, 并探讨其机制, 为使用大豆异黄酮防治缺血性脑梗塞的发生发展、减轻症状提供科学依据。

方法 1. MCAO模型的建立: 健康成年Sprague-Dawley (SD) 大鼠20只, 雌雄各半, 随机分成模型组和假手术组, 模型组采用线栓法建立大鼠左侧MCAO模型, 术后24h观察体征, 做神经功能缺损评分, 对脑组织进行病理学检查。2. 大豆异黄酮对脑缺血大鼠保护作用的研究: 健康成年SD大鼠60只, 随机分成6组: ISO低剂量+MCAO组(ISO-L+MCAO, 10mg/kgbw·d)、ISO中剂量组(ISO-M+MCAO, 20mg/kgbw·d)、ISO高剂量组(ISO-H+MCAO, 50mg/kgbw·d)、VE组(VE+MCAO, 20mg/kgbw·d)、假手术组(ShamOP)、模型组(Model), ShamOP和Model组大鼠每天灌以生理盐水5ml, 实验期4周, 除ShamOP组外其余各组均于第四周末做左侧MCAO模型。使用Y迷宫检测造模后大鼠学习记忆功能, 分别于造模后1h和6h核磁共振观察缺血半暗带, 使用试剂盒检测给药前和造模后血清以及脑组织抗氧化指标SOD和GSH-PX活性、MDA含量, 半定量RT-PCR法检测给药前和造模后血淋巴细胞以及脑组织HO-1和HO-2mRNA表达水平, 高效液相

色谱法测定给药前和造模后血浆同型半胱氨酸(Hcy)浓度,透射电镜进行神经细胞形态学观察,脑组织病理学检查。

结果 1.大鼠MCAO模型的建立:ShamOP组大鼠全部存活,Model1组除2只因麻醉过度死亡、1只插线未成功外,其余3只均出现左侧Horner征,神经功能缺损评分在1-3分之间,达到模型成功标准,模型组大鼠脑组织可见显著病理改变。2.ISO对脑缺血大鼠保护作用的研究:(1)ISO对脑缺血大鼠的保护作用:与Model1组相比ISO-M+MCAO、ISO-H+MCAO组大鼠学习记忆能力、血清以及脑组织SOD和GSH-Px活性、血淋巴细胞以及脑组织HO-1和HO-2mRNA表达水平、6h各兴趣区rADC、rDCavg、rFA值较高,差别有统计学意义(P<0.05或P<0.01);血清及脑组织MDA含量、血浆同型半胱氨酸浓度均较低,差别有统计学意义(P<0.01)。ISO-L+MCAO与Model1组相比,学习能力、血清及脑组织SOD活性、脑组织GSH-Px活性、血淋巴细胞HO-1mRNA表达水平、脑组织HO-2mRNA表达水平、6h各兴趣区rADC、rFA值均较高,差别有统计学意义(P<0.01);而血清及脑组织MDA含量、血清GSH-Px活性、血淋巴细胞HO-2mRNA表达水平、脑组织HO-1mRNA表达水平、血浆同型半胱氨酸浓度差别无统计学意义(P>0.05)。(2)ISO对脑缺血大鼠的保护作用与VE作用的比较:ISO-L+MCAO、ISO-M+MCAO组与VE+MCAO组比较,血清及脑组织GSH-Px活性、SOD活性较低,血清及脑组织MDA含量、血浆Hcy浓度较高,血淋巴细胞及脑组织HO-1和HO-2mRNA表达水平较低,差别有统计学意义(P<0.01);ISO-H+MCAO组与VE+MCAO组比较血清及脑组织SOD、GSH-Px活性和MDA含量、血浆Hcy浓度、脑组织、血淋巴细胞HO-1、HO-2mRNA表达水平、6h各兴趣区rADC、rDCavg、rFA值均无统计学差异(P>0.05)。(3)相关分析:ISO剂量与学习记忆能力、血清及脑组织SOD和GSH-Px活性、血淋巴细胞和脑组织HO-1、HO-2mRNA表达水平、6h各兴趣区rADC、rDCavg、rFA均呈正相关关系;而与血清及脑组织MDA含量、血浆同型半胱氨酸水平呈负相关关系。(4)脑组织病理学检查:Model1组大鼠脑组织可见显著病理改变,神经细胞体积明显缩小,胞浆及胞核固缩,胞突消失,部分胞核呈三角形,胶质细胞亦固缩,神经细胞、胶质细胞以及毛细血管、小血管与周围脑间质的间隙显著增大,间质疏松。与Model1组相比ISO三个剂量组的大鼠脑组织病变均明显改善,神经细胞固缩减轻,细胞及血管与周围脑间质的间隙明显变窄,间质疏松亦轻于模型组。(5)神经细胞形态学观察:Model1组可见神经细胞核膜模糊不清,核质电子密度降低,粗面内质网稀少,短带状或小泡状,核糖体大部分消失,线粒体呈少量颗粒状,基质暗,结构不清。ISO-H+MCAO组可见神经细胞结构良好,胞核大,圆形或卵圆形,双层核膜清晰可辨,粗面内质网数量多呈短带状,核糖体丰富,线粒体杆状、卵圆形或圆形。

结论 1.线栓法可用于建立大鼠MCAO模型,模型体征明显,脑组织病理改变显著,可达到模型成功标准。2.ISO可以提高脑缺血大鼠学习记忆能力、血清及脑组织SOD和GSH-Px活性、血淋巴细胞及脑组织HO-1和HO-2mRNA表达水平以及6h时各兴趣区rADC、rDCavg、rFA值,降低血清及脑组织MDA含量、血浆同型半胱氨酸水平;减轻脑缺血大鼠脑组织的病理改变以及超微结构改变。3.ISO可通过提高机体抗氧化能力,降低血浆Hcy浓度,提高HO-1和HO-2mRNA表达水平对缺血性大脑损伤起到一定的保护作用。

2. 期刊论文 [史以菊. 聂恒环. 邢国庆. 孟庆华. 李娟. SHI Yi-Ju, NIE Heng-Huan, XING Guo-Qing, MENG Qing-Hua, LI](#)

[Juan 三七皂甙对大鼠脑中动脉栓塞性脑缺血的影响 -中国临床药理学与治疗学2000, 5 \(2\)](#)

目的 观察三牙皂甙(PNS)及三七皂甙单体(Rb1、Rg1)对大鼠脑中动脉栓塞(MCAO)后脑血流量(CBF)及脑组织超微结构的影响.方法 60只Wistar大鼠随机分7组:其中第7组为假手术对照组(SO);第1组为MCAO对照组;第2、3、4组MCAO前30min及MCAO后即刻分别静脉给予Rg;20μg·kg⁻¹,Rb;20μg·kg⁻¹,Nim 5μg·kg⁻¹;第5、6组分别于MCAO前灌胃PNS200mg·kg⁻¹及400mg·kg⁻¹连续10d.结果与MCAO对照组比较Rb1,Nim,PNS 400mg·kg⁻¹组,CBF明显增高(P<0.01),Rg1组CBF无明显增加,PNS能明显提高超氧化物歧化酶(SOD)活力,降低一氧化氮(NO)含量.超微结构显示,Rb1,Rg1,PNS和Nim能明显减轻脑缺血性神经元损伤,其中Rb1,Nim,PNS400mg·kg⁻¹组优于Rg1和PNS200mg·kg⁻¹组.结论Rb1,Nim和PNS400mg·kg⁻¹能明显增加MCAO组CBF,其机理可能与扩张血管有关;Rg1不能增加CBF,Rb1,PNS有减轻脑缺血坏死作用.其机理可能与提高脑细胞内SOD活力、降低细胞内Ca²⁺及NO含量有关.

3. 期刊论文 [谢利军. 李澎涛. 徐雅. 唐启盛 清开灵有效组分对脑缺血时TGF-β、HSP70含量的影响 -北京中医药大学](#)

[学报2007, 30 \(2\)](#)

目的 观察清开灵有效组分对脑缺血不同时段脑组织转化生长因子β(TGF-β)和热休克蛋白70(HSP70)含量的影响,以期从神经保护因子环节探讨清开灵有效组分抗脑缺血损伤的机制.方法 成年雄性SD大鼠,随机分成假手术对照组、模型组及清开灵有效组分各组分、合方组.线栓法复制大鼠持久性大脑中动脉栓塞12、24 h的局灶性脑缺血模型.酶联免疫吸附法(ELISA)检测脑组织匀浆TGF-β和HSP70含量.结果 脑缺血12 h和24 h,大鼠脑组织TGF-β和HSP70含量显著性升高,其差异具有统计学意义(P<0.05).脑缺血12 h,黄芩苷组、珍珠母组、合方组能抑制脑组织TGF-β表达(P<0.05);脑缺血24 h,胆酸组、珍珠母组能促进脑组织TGF-β表达(P<0.05).脑缺血12 h,各给药组对脑组织HSP70表达未显示有意义的生物效应(P>0.05);脑缺血24h,合方组、黄芩苷组能有效促进脑组织HSP70含量表达(P<0.05).结论 清开灵有效组分对大鼠局灶性脑缺血具有保护作用,其机制之一可能是上调TGF-β和HSP70表达,其作用具有一定的时序性.

4. 学位论文 [谢利军 清开灵有效组分对脑缺血损伤神经元的保护机制研究 2004](#)

脑缺血的病理生理是一个多环节、多因素、多途径损伤的酶促级联反应,西医单纯干预其中某一环节或途径单一的治疗,经临床证实疗效甚微.中医学具有整体观念的特点,中药又具有复方特征,从研究看其可以作用于多环节相关靶点,从而干预脑缺血损伤病理过程.故从中医药寻求防治脑缺血的有效措施和治疗药物,是人们关注的课题.目前中药脑保护研究多集中在益气活血、开窍醒神、补益肝肾、化痰通络等方面,中药复方制剂的疗效没有明确肯定.通过运用中医辨证论治与有效生化指标结合,深入探讨脑保护研究的疗效问题.前期实验研究发现,清开灵有效组分主要是黄芩苷、栀子苷、胆酸、珍珠母等,具有解毒通络、开窍醒神等功效,研究该药对脑缺血后的神经营养因子和神经保护因子的影响,探讨清开灵有效组分治疗脑缺血的疗效并阐明其保护机制,为中医药治疗脑缺血提供现代科学依据.1研究方法:该实验参照Longa法,成功复制出大鼠脑缺血模型.将大鼠按缺血两个时段分为模型组、给药组(黄芩苷、栀子苷、胆酸、珍珠母及四者配伍合方组)及假手术组,两个时段为12小时及24小时.除假手术组外,各组造模前1小时均给药一次,前期实验证明各给药组之间动物模型神经功能评分经统计学处理无显著性差异.各药物治疗组分别腹腔注射相应药物,12小时时段组第二次给药时,与第一次给药间隔4小时;24小时时段组第三次给药时,与第二次给药间隔12小时.采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)原理检测缺血脑组织bFGF、BDNF、TGF-β和HSP70含量及变化,免疫组化染色观察了缺血脑组织TrkB、TGF-β RI、TGF-β R II的表达部位.2结论:通过上述结果得出以下结论:(1)脑缺血损伤使血清NSE含量显著增加,胆酸、珍珠母及四者配伍合方在缺血12小时能有效抑制神经NSE的释放,可以认为胆酸、珍珠母及合方在脑保护上发挥主要作用.至缺血24小时,血清NSE水平没有降低.推测清开灵的不同组分对神经元的保护作用在12小时和24小时两个时段作用上有一定差异.(2)在缺血12小时,黄芩苷、胆酸和珍珠母可以诱导许多神经营养因子合成增加,其中包括碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体TrkB的表达上调.在缺血24小时只有黄芩苷增加bFGF和BDNF的表达,从而对神经元起保护和营养作用,胆酸和珍珠母则不发挥作用.(3)黄芩苷、珍珠母及合方在缺血12小时可抑制转化生长因子-β(TGF-β)的表达,至缺血24小时珍珠母和胆酸则上调TGF-β,由此推测清开灵有效组分在不同时段其脑保护机制可能不同,且TGF-β在脑缺血不同时期可能发挥“双刃剑”的作用.(4)在缺血12小时,清开灵各有效组分对脑组织热休克蛋白70(HSP70)无明显作用,至缺血24小时黄芩苷及合方可显著上调其表达而发挥脑保护作用.(5)黄芩苷、栀子苷、胆酸、珍珠母及合方在缺血24小时可以进一步诱导脑组织TGF-β R合成,表明了TGF-β其生物学作用是通过细胞膜上的特异性受体介导的.

5. 期刊论文 [高焕民 体感诱发电位指标观察孤啡肽对大鼠脑缺血的作用 -现代康复2001, 5 \(13\)](#)

目的探讨孤啡肽在脑缺血中的作用.方法在大鼠大脑中动脉栓塞动物模型上,侧脑室注射(icv)不同剂量孤啡肽,以体感诱发电位(SEP)和脑梗死体积为指标观察孤啡肽对脑缺血的作用.结果大鼠脑缺血后SEP波幅降低,侧脑室分别注射10、1μg孤啡肽SEP进一步抑制;同时增大脑梗死灶的体积,而相同条件icv0.1μg孤啡肽SEP的波幅和脑梗死灶的体积与对照组比较无统计学差异.结论icv孤啡肽加重大鼠脑缺血。

6. 期刊论文 [路志红. 熊利泽. 王强. 郑玉. 张西京 刺五加注射液对大鼠大脑中动脉栓塞所致脑缺血损伤的保护作用 -](#)

[第四军医大学学报2002, 23 \(8\)](#)

目的探讨刺五加(AS)注射液对脑缺血性损伤的保护作用及量效关系.方法 40只雄性SD大鼠,随机分为四组(各组n=10),即对照组和AS-2.5、AS-5、AS-7.5组,分别在缺血前腹腔注射生理盐水7.5 mL和刺五加注射液2.5 mL、5.0 mL(均用生理盐水稀释至5.0 mL)、7.5 mL.采用颈内动脉尼龙线栓法致大鼠中动脉栓塞(120 min)模型,观察再灌注后24 h时神经功能损害并取大脑行TTC染色以测量脑梗死容积.结果再灌注24 h时神经功能损害评分,对照组为(2.2±0.8),明显高于各保护组:AS-2.5组(1.3±0.8)、AS-5.0组(1.2±0.8)、AS-7.5组(1.2±0.6),P<0.05.脑梗死容积对照组为(220±66)mm³,明显大于各保护组[AS-2.5组为(116±86)mm³,AS-5.0组为(121±79)mm³,AS-7.5组为(104±54)mm³],P<0.05.各保护组之间神经功能损害评分和脑梗死容积无明显差别.结论刺五加注射液对短暂性局灶性脑缺血损伤呈非剂量依赖性保护作用.

7. 学位论文 [周仁兰 大鼠脑缺血后水通道蛋白-4在脑水肿形成中的作用机理及磁共振波谱的实验研究](#) 2005

本文主要研究大鼠脑缺血后AQP4的表达及其核磁共振波谱分析的相关性。采用1H磁共振波谱(1HMRs)分析大鼠大脑中动脉梗死后脑内代谢物的动态变化。观察大鼠脑缺血后脑内组织水分子表观弥散系数ADC(apparent diffusion coefficient, ADC)及乳酸(lactate, Lac)和N-乙酰基天门冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA)的改变,以及胞二磷胆碱对它们的影响。

结果表明:脑缺血后出现能量代谢的障碍,大鼠脑缺血6h内以细胞毒性水肿为主,1d后以血管性水肿为主,并且在1-3d达到高峰,以后逐渐消褪。细胞毒性水肿阶段AQP4逐渐升高,这时可检测到Lac的出现,ADC值降低;血管性水肿时AQP4显著表达,但NAA明显减少,二者有很好的相关性,说明脑水肿越重,神经元的破坏越明显,AQP4大量表达以加快脑水肿的清除,AQP4在脑水肿的形成和消除中都起作用。脑缺血慢性期梗死区Lac仍然存在,它不是厌氧代谢可靠的代理性标志。脑缺血慢性期NAA值不能反应神经元的损伤程度。1HMRs能及早反映动物脑缺血后脑内代谢物的改变。(4)1HMRs能客观反映脑缺血慢性期脑内代谢物的异常,为其它脑部病变和临床上脑保护药物疗效的评价提供重要信息。胞二磷胆碱能够改善脑缺血后新陈代谢的变化并减轻脑水肿形成。

8. 期刊论文 [朱晓磊,李澎涛,华茜,徐雅,贾旭,李卫红, Zhu Xiaolei, Li Pengtao, Hua Qian, Xu Ya, Jia Xu, Li](#)

[WeiHong 精制清开灵及其组分对中风后大鼠内皮型一氧化氮合酶表达的影响](#) -世界科学技术-中医药现代化

2009, 11(1)

目的:清开灵是一种治疗脑中风的传统中药复方。精制清开灵是从清开灵衍生出的有效成分复方,既往研究证明,此药具有减轻大脑中动脉栓塞(MCAO)大鼠血管内皮细胞损伤和抑制炎症过程的作用,从而体现出神经保护的效果。而内皮型一氧化氮合酶(eNOS)来源的一氧化氮在脑缺血发作后的病理过程中起到重要的保护作用,是近年药理学研究的热点之一。本研究研究了大鼠持久性局灶性脑缺血72h后精制清开灵及其各组分对抗脑缺血损伤的作用以及它们对eNOS表达的影响。方法:以线栓法复制SD大鼠持久性大脑中动脉栓塞(PMCAO)模型。缺血72h后,取出脑组织做冠状切片,ITC染色计量梗死程度,并以酶联免疫吸附法(EUSA)检测血浆内皮细胞凝血因子Ⅷ相关抗原(血管性假血友病因子,vWF)含量。以免疫组织化学染色方法观察大鼠脑组织eNOS的表达情况。并根据免疫组织化学分析的结果,取缺血侧脑组织以免疫印记法验证精制清开灵及其各组分对eNOS表达水平的影响。结果:PMCAO 72h,模型组大鼠eNOS蛋白在缺血半暗带的血管内皮细胞表达增加。与模型组动物相比,精制清开灵及其各组分治疗组动物eNOS蛋白的表达明显增加,而脑梗死范围则显著缩小。结论:持久性局灶性脑缺血后,在缺血半暗带血管内皮细胞表达增加的eNOS可能具有重要的代偿作用。精制清开灵及其各组分能够不同程度地促进缺血后半暗带eNOS的表达,这可能是它们阻抑脑缺血损伤的重要机制之一。

9. 期刊论文 [谢湘林,刘宏雁,邹洪斌,刘凯,李晔,臧晓峰 刺五加注射液对大鼠大脑中动脉栓塞所致脑缺血损伤的保护作用](#) -中草药2007, 38(10)

刺五加注射液为刺五加的茎叶制成的灭菌水溶液,其主要成分为黄酮,也含有皂苷等其他成分。临床上广泛应用于缺血性脑血管病的治疗。大脑中动脉栓塞与人类缺血性中风比较类似,但关于刺五加注射液对大脑中动脉栓塞所致脑缺血损伤的研究报道甚少,有的研究观察时间较短[1],本实验旨在探讨刺五加注射液对大脑中动脉栓塞所致脑缺血损伤大鼠的保护作用,为临床应用提供科学依据。

10. 学位论文 [陈荣华 白细胞介素10在大鼠脑缺血中的保护作用及其可能机制](#) 2004

目的观察脑缺血后不同时间局部脑组织和血清中IL-10的变化,并人为给予IL-10观察其在脑缺血中的作用及其可能机制,为研究脑缺血后脑损伤的分子机制及治疗提供理论依据。方法 建立大鼠脑缺血动物模型,应用ELISA的方法检测局部脑组织和血清中IL-10。应用微量注射器在立体定向仪下进行脑室注射,行HE染色观察应用IL-10后局部中性粒细胞浸润,神经元细胞的变化。行TTC染色观察梗死体积的变化。观察应用前后脑组织和血清中NO、MDA、NOS和SOD的变化。结果 与对照组比较缺血组脑组织和血清中IL-10含量在大脑中动脉闭塞均先降低后升高,脑组织中IL-10含量在6小时最低,血清中在3小时最低。应用IL-10后脑梗死体积以及坏死神经元的数量与对照组比较均明显减小。中性粒细胞浸润0.5h组与生理盐水对照组相比较明显减少,且IL-10 1 μg组与0.5 μg组相比较减少更显著,而3h组与生理盐水对照组相比较没有明显的变化。无论脑组织还是血清中NO、MDA、iNOS、eNOS和tNOS与假手术组比较均明显升高,SOD明显降低。应用IL-10组与生理盐水组比较,脑组织中iNOS、MDA和NO明显降低,SOD明显升高,而eNOS和tNOS变化不明显。应用IL-10后血清中上述指标无明显变化。结论 脑缺血后脑组织中IL-10先降低后升高,血清中IL-10升高。IL-10对脑缺血损伤有保护作用,其保护作用可能是通过减少神经元凋亡,减少缺血后局部中性粒细胞的浸润,抑制NO产生,降低iNOS的活性,提高机体的抗氧化能力有关。

[引证文献\(1条\)](#)

1. [李永东,赵俊功,李明华,尤小芳,程英升 大剂量人体白蛋白和硫酸镁对溶栓后脑组织的保护与促进修复作用](#) [期刊论文] -[介入放射学杂志](#) 2008(8)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200802013.aspx

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: 7b8f6486-463c-40ff-b9d8-9df70178440e

下载时间: 2010年9月20日